

Nontüberküloz Bakteriyel Menenjit Olgularının Beyin-Omurilik Sıvısında Lateks Aglütinasyon Yöntemiyle Bakteriyel Antijenlerin Aranmasının Tanı Değeri

Hüsnü Altunay, Kenan Keskin, Şaban Çavuşlu, O.Şadi Yenen

Özet: Klinik bulgular ve BOS incelemeleri sonucu pürülan menenjit tanısı konulan 32 hastada BOS kültürü ve Gram boyaması sonuçları ile lateks aglütinasyonu sonuçları karşılaştırıldı. Kültürde *Neisseria meningitidis* üreyen 4 hastanın tamamında, *Streptococcus pneumoniae* üreyen 4 hastanın üçünde ve Gram boyaması ile etken saptanan 24 hastanın 23'ünde (% 96) lateks aglütinasyonu ile pozitif sonuç alınmıştır. Kültür veya Gram boyaması ile etken saptanamayan 6 BOS örneğinin 3'ünde lateks aglütinasyonu ile *S.pneumoniae* antijen saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Bakteriyel menenjit, lateks aglütinasyon testi

Summary: The diagnostic value of the investigation of bacterial antigens by latex agglutination test in cerebrospinal fluid of patients with nontuberculous bacterial meningitis. In 32 patients, who had diagnosis of bacterial meningitis by clinical manifestations and CSF investigations, latex agglutination test results were compared with CSF cultures and Gram stain results. Positive results were obtained with latex agglutination test in all of the 4 cases in whom *N.meningitidis* isolated from their CSF, in three of the 4 cases in whom *S.pneumoniae* isolated from their CSF, and in 23 of the 24 (% 96) cases in whom causative agent observed with Gram stain in their CSF. In three of the six CSF specimens, culture and Gram stain negative, *S.pneumoniae* antigens were detected by latex agglutination test.

Key Words: Bacterial meningitis, latex agglutination test.

Giriş

Çeşitli viruslar, mantarlar, bakteriler ve spirokeller menenjite neden olmaktadır. Bakteriyel menenjit en sık olarak kapsüllü bakterilerle oluşmaktadır; *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, ve *Streptococcus pneumoniae* bütün olguların % 80' inden sorumludur. Yenidoğanlarda menenjitlerin % 60-70 kadar bir bölümünden *Escherichia coli* ve grup B streptokoklar sorumludur (1-3).

Bakteriyel menenjit en kısa zamanda doğru tanı ve uygun tedavi gerektiren bir hastalıktır. Bu hastalığın akut ve subakut olmak üzere iki klinik formu vardır. Menenjit tanısı konulduktan sonra akut olgularda 1/2 saatte, subakutlarda ise 2 saat içerisinde tedaviye başlanmanın çok büyük önemi vardır (4). BOS profiline dayanarak bakteriyel menenjit tanısı konulan bir hastada bu süre içerisinde direkt mikrobiyolojik incelemeler (Gram boyaması, Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyaması ve çini mürekkebi gibi yöntemler) ile etken saptanamazsa kültür sonuçlarının alınması beklenmeden tedaviye başlanmalıdır. Böyle durumlarda hastalığın öyküsü, hastanın yaşı, yaşadığı çevre ve fizik muayene bulguları gibi verilere dayanarak empirik tedaviye başlanmalıdır (3-5).

Son yıllarda çabuk tanı amacıyla beyin-omurilik sıvısı (BOS) içerisindeki bakteriyel antijenlerin saptanmasına dayanan çeşitli testler geliştirilmiştir. Bu yöntemler kültür sonuçları alınmadan önce spesifik tanı konulmasını amaçlamaktadır. Böylece hastaya zamanında uygun ve etkin tedavi yapılması sağlanmaktadır (4-7).

Bu çalışmada benzer klinik tablolara neden olan çeşitli etkenlerle oluşmuş menenjitlerin çabuk ayırıcı tanısında kullanılmak üzere önerilen, bakteriyel antijenlerin saptanması esasına dayalı bir "lateks aglütinasyon yöntemi"nin tanı değerinin saptanması ve direkt mikrobiyolojik yöntemler ve kültür yöntemi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Bu çalışmaya Ekim 1990-Ağustos 1993 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Servisi

sinde bakteriyel menenjit tanısı ile yatarak tedavi gören, yaş ortalaması 21.5 (14-49 yıl) olan, 30'u erkek (% 96) ve ikisi kadın olmak üzere toplam 32 hasta alınmıştır.

Menenjit kuşkusu ile servise getirilen ya da muayene sırasında menenjitten kuşku edilen hastaların sorgulamaları yapıldıktan sonra sistemik fizik muayeneleri yapılmış, anamnez veremeyecek durumda olan hastalarla ilgili bilgiler hastayı getirenlerden öğrenilmiştir. Fizik muayenede ense sertliği, Kernig ve Brudzinski bulgusu gibi meninks irritasyonu bulguları saptanan hastalarda kafa içi basınç artışı yönünden göz dibi muayenesi yapıldıktan sonra derhal lomber ponksiyon (LP) uygulanmıştır. BOS örneği 1, 2, 3 olmak üzere numaralanmış steril tüplere alınmış ve fizik özellikleri (basınç, renk, görünüm) hasta başında değerlendirildikten sonra gerekli incelemeler yapılmak üzere tüpler karbon kağıdı ile sarılarak hemen klinik laboratuvarına gönderilmiştir. Rutin kan incelemeleri, kan şekeri ve kan kültürü için BOS ile eşzamanlı olarak bütün hastalardan kan örneği de alınmıştır. İlk LP yapıldığı gün 0. gün olarak kabul edilmiş, daha sonra 3. ve 10. günlerde LP tekrarlanmıştır. Bununla birlikte hastalar klinik ve diğer laboratuvar parametreleri ile de izlenmiştir.

Birinci tüpteki BOS örneğinden zaman kaybetmeksizin kanlı agar, kaynamış kanlı agar ve Endo agara ekimler yapılmış, kanlı agar ve kaynamış kanlı agar plakları karbon kağıdına sarılıp % 10 CO₂ 'li kavanoza yerleştirilerek, Endo agar plakları ise doğrudan 37.0°C de etilve konulmuş, kültür sonuçları 24 ve 48. saatlerde değerlendirilmiştir. Üreme olan örneklerden Gram boyalı preparatlar hazırlanarak mikroskopta incelenmiş, üreyen bakterinin morfolojik özellikleri, Gram özelliği ve üreme özellikleri dikkate alınarak identifikasyon için gerekli yol izlenmiştir.

İkinci tüpteki BOS örneği direkt mikrobiyolojik incelemeler, hücre sayımı, hücre tipi saptanması, Pandey testi, biyokimyasal incelemeler (protein, glikoz ve tuz miktarlarının saptanması) ve CRP çalışmaları için kullanılmıştır. BOS/kan glikoz oranının saptanması amacıyla BOS ile eşzamanlı olarak kan glikozu da ölçülmüştür. Direkt mikrobiyolojik inceleme için BOS örneği sitosantrifüjde 2000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra sediment Gram, metilen mavisi, çini mürekkebi ve Ehrlich-Ziehl Neelsen yöntemleri ile boyanarak mikroskopta incelenmiştir.

Üçüncü tüpteki BOS örneğinden 1 ml' lik bir miktar lateks aglütinasyonu için ayrılmış, hemen çalışma yapılamayacaksa -20°C'de derin dondurucuda saklanmıştır. Bu tüpte geriye kalan miktar gerekli görülür diğer çalışmalar için kullanılmıştır.

Bakteriyel antijenleri saptamak amacıyla grup B streptokok, *Haemophilus influenzae* tip b, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* grup A, B, C, W135 ve *E.coli*: K1 antijenlerinin kalitatif olarak saptanmasına yönelik Wellcogen (Wellcome) hızlı tanı bakteriyel antijen kiti kullanılmıştır. Bu testte bakteriyel antijenler araştırılacağı için örneğin kontamine olmaması için gereken titizlik gösterilmiştir. BOS örneği test edilmeden önce nonspesifik reaksiyonları en aza indirmek için kaynayan su içerisinde 5 dakika ısıtılmış, daha sonra üretici tarafından önerilen prosedüre göre çalışma tamamlanmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir.

Bu incelemelerden sonra pürülan menenjit dışındaki diğer merkezi sinir sistemi hastalıkları tanıları konulan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Sonuçlar

Bu çalışmada merkezi sinir sistemi infeksiyonu düşünülen 65 hastadan 32'sinde (% 49) BOS bulgularına göre pürülan menenjit tanısı konulmuştur. Bu hastaların 30'u erkek (% 94), 2'si kadındı. Tablo 1' de hastaların tanımlarına göre dökümü, Tablo 2'de ise pürülan menenjit tanısı konulan hastalarda başlangıçta bulunan semptomlar ve klinik bulgular sunulmuştur.

Servise yatırılan pürülan menenjitli hastaların başlangıçta 17'sinde (% 53) bilinç açık, 11'inde (% 34) stupor ve 4'ünde (% 13) koma hali mevcuttu. Ense sertliği 32 hastanın tamamında, Brudzinski bulgusu 19 hastada (% 60) ve Kernig bulgusu 26 hastada (% 81) pozitif bulunmuştur.

Pürülan menenjit tanısı konulan hastaların kan lökosit sayıları 4 000-27 000/mm³ arasında (ortalama 15 800/mm³) değişmekteydi;

Tablo 1. Merkezi Sinir Sistemi İnfeksiyonu Düşünüldükçe Servisimize Yatırılan Hastaların Tanıları

Tanı	Olgu Sayısı (n=65)	(%)
Pürülan menenjit	32	(49)
Tüberkülob menenjit	8	(12)
Viral menenjit	11	(17)
Viral ensefalit	8	(12)
Şimik menenjit	3	(5)
Akut diseminensefalomyelit	1	(2)
Subaraknoid kanama	1	(2)
Konversiyon	1	(2)

Tablo 2. Pürülan Menenjit Tanısı Konulan Hastaların Başlangıç Semptomları ve Klinik Bulguları

Semptom ve Bulgular	Olgu Sayısı (n=32)	(%)
Baş ağrısı	28	(88)
Yüksek ateş	25	(78)
Bulanık, kusma	20	(63)
Baş dönmesi	10	(32)
Döküntü	6	(18)
Bilinç kaybı/koma	4	(13)
Bel ağrısı	4	(13)
Bayılma	2	(6)
Çiilt görme	1	(3)
Boyun ağrısı	1	(3)
Kulak çınlaması	1	(3)

Tablo 3. Kültürde Etken Üretilen Olgular ve Üretilen Etkenler ile Bu Olguların BOS Örneklerinde Lateks Aglütinasyon Pozitiflik Durumu

Etken	Kültür-Pozitif Hasta sayısı	Lateks Aglütinasyon-Pozitif Hasta sayısı
<i>N.meningitidis</i>	4	4
<i>S.pneumoniae</i>	4	3
Toplam	8*	7

* Kültür-pozitif olan 8 hastadan 6'sında direkt mikroskopide de pozitif sonuç alınmıştır.

Tablo 4. Direkt Mikroskopide Etken Saptanan Olgular ve Saptanan Etkenler ile Bu Olguların BOS Örneklerinde Lateks Aglütinasyon Pozitiflik Durumu

Etken	Direk mikroskopi Pozitif Hasta Sayısı	Lateks Aglütinasyon-Pozitifliği Sayı (%)
<i>N.meningitidis</i>	19	18 95
<i>S.pneumoniae</i>	5	5 100
Toplam	24*	23 96

* Bu hastalardan 6'sında aynı zamanda kültür pozitifliği mevcuttur.

di; yalnızca 4 hastada lökosit sayısı 10 000/mm³'ün altında bulunmuştur. Bu hastalardan başlangıçta alınan BOS örneklerinin 31'i bulanık, yalnızca birisi berrak görünümdeydi. Berrak BOS ile tanı konulan hasta 12. kez menenjit geçiren bir reküran menenjit olgusu idi. Daha önce 11 kez menenjit geçirdiği şeklindeki ifadesi değerlendirilerek çok erken tanı konulan bu olguda ertesi gün alınan BOS örneğinin bulanık olduğu gözlemlenmiştir. Berrak olan BOS örneği dışındaki 31 örnekte Pandey reaksiyonu (+) ile (++++) arasında değişmek üzere pozitif bulunmuştur. 32 olgunun hepsinde BOS'ta nötrofil parçalı hakimiyeti mevcuttu. BOS glikoz miktarı 1-18 mg/dl arasında değişmek üzere tüm olgularda düşük; BOS protein miktarı ise bir olgu dışında tümünde yüksek bulunmuştur.

Kültürde etken üretilen olgular ve üretilen etkenler ile bu olguların BOS örneklerinde lateks aglütinasyonu pozitiflik durumu Tablo 3'te, direkt mikroskopide etken saptanan olgular ve saptanan etkenler ile bu olguların BOS örneklerinde lateks aglütinasyon pozitiflik durumu ise Tablo 4'te sunulmuştur.

Kültür ve direkt mikroskopi ile etken saptanamayan, ancak BOS bulgularına dayanarak pürülan menenjit tanısı konulan 6 olgudan üçünde lateks aglütinasyonu yöntemi ile *S.pneumoniae* antijeni saptanmış, iki olguda lateks negatif bulunmuş, bir olguda ise hem *S.pneumoniae*, hem de *N. meningitidis* antijen pozitifliği saptanmış ve bu durum nonspesifik reaksiyon olarak değerlendirilmiştir.

İrdeleme

Servisimize yatırılan pürülan menenjitli hastaların başlangıçta 17'sinde (% 53) bilinç açık, 11'inde (% 34) stupor ve 4'ünde (% 13) koma hali mevcuttu. Ense sertliği 32 hastanın tamamında, Brudzinski bulgusu 19 hastada (% 46) ve Kernig bulgusu 26 hastada (% 81) pozitif bulunmuştur. Menenjit tanısında ense sertliği dışındaki meninks irritasyon bulgularının bulunup bulunmamasının büyük bir önem taşımadığı ileri sürülmektedir (8). Olgularımız arasında baş ağrısı (% 87.5), yüksek ateş (% 78.1) ve bulanık-kusma (% 62.5) ilk üç sırayı alan semptomlar olmuştur. Menenjit kuşkusu uyandıran klinik bulguların klinisyen tarafın-

dan çok iyi değerlendirilmesi ve kesinlikle göz ardı edilmemesi gerekir. Ancak kesin tanı en kısa zamanda LP yapıldıktan sonra BOS incelemeleri ile konulmalıdır.

Özyürek ve arkadaşları (9), 311 menenjit olgusunun 202'sini (% 64.9) bakteriyel menenjitlerin oluşturduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda merkezi sinir sistemi infeksiyonu kuşkusu ile incelenen 96 olgunun 32'sinde (% 46) pürülan menenjit tanısı konulmuştur. Ergenç ve arkadaşları (10), 260 BOS örneğinin 87'sinde bakteri izole edebilmişler ve bunların 72'sinin (% 83) *N.meningitidis* olduğunu, Whittle ve arkadaşları (7) ise 229 menenjitli olgudan 126'sında (% 55) etkenin *N.meningitidis* olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda kültür ve direkt mikrobiyolojik inceleme ile 32 pürülan menenjitli olgunun 19'unda (% 59) etken *N.meningitidis*, geriye kalan olguların 7'sinde (% 22) *S.pneumoniae* saptanmıştır, altı olguda ise kültür ve direkt mikrobiyolojik inceleme ile etken saptanamamıştır.

Etken saptanamayan altı olgunun üçünde lateks aglütinasyonu ile *S.pneumoniae* antijeni saptanmış, ikisinde lateks aglütinasyonu negatif bulunmuş, birisinde ise hem *S.pneumoniae*, hem de *N.meningitidis* antijen pozitifliği saptanmış ve bu durum nonspesifik reaksiyon olarak kabul edilmiştir. Lateks aglütinasyon yönteminin yabancı pozitiflikleri olabildiği bilinmektedir (6,11). Yetişkin yaş grubunda pürülan menenjitin en sık rastlanılan etkenin *S.pneumoniae* olduğu bildirilmesince (2) karşılık gerek bizim serimizde, gerekse burada değinilen diğer serilerde *N.meningitidis* birinci sırada yer almaktadır.

Whittle ve arkadaşları (7) pürülan menenjitli hastaların BOS örneklerinde lateks aglütinasyonu ile bakteriyel antijen saptama sıklığını *N.meningitidis* ve *S.pneumoniae* için sırasıyla % 88, % 82, kültür veya Gram boyama ile etken saptama sıklığını ise sırasıyla % 79, % 67 bulunduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda lateks aglütinasyonu ile antijen saptama sıklığı *N.meningitidis* için % 95, *S.pneumoniae* için % 86, kültür veya Gram boyaması ile etken saptama sıklığı ise sırasıyla % 100 ve % 70 bulunmuştur.

Sperber ve arkadaşları (12) pürülan BOS örneklerinin % 77'sinde direkt mikroskopi ile etken, % 69'unda lateks aglütinasyonu ile bakteriyel antijen ve % 71'inde kültür pozitifliği saptamışlar, üç yöntemden en az birisi ile tanı koyma oranını ise % 85 bulmuşlardır. Ayazoğlu ve arkadaşları (13) pürülan menenjitli hastaların BOS örneklerinde kültür pozitifliği oranını % 74, kültür-negatif örneklerde Gram boyaması ile etken saptama oranını % 21, ve kültür-pozitif örneklerde lateks aglütinasyonu pozitifliği oranını ise % 81 bulduklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda 32 pürülan menenjitli hastanın BOS örneklerinden 8'inde (% 24) kültür, 24'ünde (% 75) direkt mikroskopi ve 28'inde (% 88) lateks aglütinasyonu pozitifliği saptanmış, üç yöntemden en az birinin pozitifliği ile tanı koyma oranı ise % 91 bulunmuştur. Topçu ve arkadaşları (14) meningokoksik menenjitli 16 hastanın BOS örneklerinden 15'inde direkt mikroskopi ile etken gösterdiklerini ve 11 olguda etken ürettiklerini bildirmişler, Kumandaş ve arkadaşları (6) da kültür pozitif *N.meningitidis* ve *S.pneumoniae* menenjitlerinde lateks aglütinasyon pozitifliği oranını % 80 bildirmişlerdir.

Pürülan menenjitlerin çabuk ayırıcı tanısında kullanılan çeşitli testler arasında lateks aglütinasyon yöntemi ile bakteriyel antijen saptanması, Gram boyaması ile etken görülmesi ve BOS kültürü yer almaktadır. Bunun dışında bu çalışmada uygulanmayan "counter immunoelectrophoresis" (CIE), "coagglutination", "*Limulus* lysat", "enzyme immunoassay" (EIA) ve "radioimmunoassay" (RIA) gibi yöntemler bulunmaktadır (4,15).

Gram boyaması basit ve çabuk sonuç alınan bir yöntem olarak rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılmaktadır. Özellikle deneyimsiz personel tarafından değerlendirildiğinde hatalı sonuçlar alınabilmektedir. Daha önce antibiyotik kullanılmış olması veya LP yapılmadan önce tedaviye başlanması gibi durumlar so-

nuşları etkileyebilmektedir. Bazı araştırmacılar lateks aglütinasyonu yönteminin CIE ve Gram boyaması yöntemine göre daha duyarlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (7,11).

BOS alınır alınmaz laboratuvara ulaştırılır, sitosantrifüj ile yüksek devirde santrifüje edilir ve deneyimli bir personel tarafından incelenirse Gram boyama yönteminin başarı oranının yüksek olduğu düşünülmektedir.

CIE ve EIA'nın bakteri izolasyonu ile aynı derecede özgül olduğu bildirilmiş olmakla birlikte bu yöntemlerin zor uygulanabilir oluşu, teknik altyapı ve uzman personel gerektirmesi ve kısa zamanda sonuçlanmaması gibi nedenlerle rutin olarak uygulanmamaktadır (9).

Çalışmamız ve daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarına toplu olarak bakıldığında Gram boyaması, kültür ve lateks aglütinasyonu yöntemlerinden en az birinin pozitifliği ile tanı koyma oranı % 90 civarındadır. Yine bu serilerde oldukça yüksek lateks aglütinasyonu pozitifliği oranları bildirilmiştir. Çoğu ucuz, hasta başında bile uygulanabilecek kadar kolay ve basit, 5-10 dakika kadar kısa sürede sonuç veren lateks aglütinasyonu yönteminin % 95 özgülüğe sahip olduğu bildirilmiştir (7). Yine de kesin tanı için etkenin ya Gram boyaması ile gösterilmesi ya da üretilmesi gerekmektedir.

Pürülan menenjitte erken tanı ve uygun antibiyotik tedavisi hem mortalite hem de nörolojik sekel oranını azaltmaktadır. Etkenin kültür ile izolasyonu içine en az 24 saat gereklidir; ayrıca olguların bir kısmında hastaneye getirilmeden önce antibiyotik kullanılması nedeniyle bakteri üretilmesi güçleşmektedir (4,6). Empirik tedaviye bir an önce başlayabilmek için direkt mikroskopik incelemenin yanı sıra hızlı tanı yöntemlerine başvurmak gereklidir. Her yerde ve şartta uygulanabilen, ucuz ve değerli bir test olan lateks aglütinasyonunun pürülan menenjitlerin ayırıcı tanısında rutin olarak uygulanmasının önerilebilir olduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Evans AS. Epidemiological concepts. In: Evans AS, Brachman PS, eds. *Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control*. New York: Plenum, 1991: 3
2. Çetin ET, Derbentli Ş. Akut bakteriyel menenjit etkenleri. *Klinik Derg* 1988; 1 (2): 5
3. Wispelvey B, Tunkel AR, Scheld WM. Bacterial meningitis in adults. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4: 645
4. Mc Gee ZA, Baringer JA. Acute meningitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, ed. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 741
5. Wood M, Anderson M. *Neurological Infections*. London: WB Saunders, 1988: 1
6. Kumandaş S, Gündüz Z, Kurdoğlu S, Üzümlü K, Sümerkan B. Bakteriyel menenjit etkenlerinin erken tanısında lateks aglütinasyon testinin duyarlılığı. *İnfeksiyon Derg* 1992; 6: 183
7. Whittle HC, Tugwell P, Egler LJ, Greenwood BM. Rapid bacteriological diagnosis of pyogenic meningitis by latex agglutination. *Lancet* 1974; 2: 619
8. Wegner JD, Broome CV. Bacterial meningitis epidemiology. In: Lambert HP, ed. *Infections of the Central Nervous System*. Philadelphia: BC Decker, 1991: 16
9. Özyürek S, Yaylı G, Kazgöl N, Selçuk S. 311 Menenjit olgusunun retrospektif olarak incelenmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiyet Derg* 1991; 21: 29
10. Ergenç H, Töreci K, Anđ Ö, Çetin ET. Pürülan menenjit vakalarının klinik ve bakteriyolojik incelemesi. *Türk Mikrobiyol Cemiyet Derg* 1974; 4: 51
11. Robert E, Scoy V. Evaluation of cerebrospinal fluid. In: Scholesberg D, ed. *Infections of the Nervous System*. New York: Springer-Verlag, 1990: 381
12. Sperber G, Spiegel A, Baudon D, Nahor N, Pick JJ. Etude comparative de trois examens bactériologiques de la méningite cerebrospinale en période épidémique. *WHO Bull* 1992; 70: 359

13. Ayaşlıoğlu E, Sözen TH, Özkan Ş. Bakteriyemik menenjitli olguların beyin omurilik sıvısı örneklerinde lateks aglütinasyon yöntemi ile bakteriyel antijenlerin belirlenmesi. *Mikrobiyol Bül* 1993; 27: 20
14. Topçu T, Dökmetaş İ, Yalçın N. Erişkinlerde meningokoksik menenjit. *Mikrobiyol Bül* 1990; 24: 111
15. Roos R, Daumling S, Kraft H. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. In: Simon C, Wilkinson P, ed. *Diagnosis of Infectious Diseases: New Aspects*. Stuttgart: FK Schattauer, 1986: 37